

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek voor het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van Selonsertib bij proefpersonen met gecompenseerde cirrose als gevolg van niet-alcoholische steatohepatitis (NASH)

Gepubliceerd: 22-05-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is: • Het beoordelen of selonsertib (SEL, eerder GS 4997 genoemd) kan leiden tot regressie van fibrose en samenhangende complicaties kan verminderen bij proefpersonen met cirrose als gevolg van NASH. De...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45452

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Stellar 4

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

leverontsteking, niet-alcoholische steatohepatitis (NASH)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Gilead Sciences Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aandoeningen van het spijsverteringsstelsel, Niet-alcoholische leververvetting, vervette lever

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primair eindpunt voor werkzaamheid in week 48 omvat het percentage proefpersonen dat een verbetering in fibrose van ≥ 1 stadium bereikt (volgens de NASH CRN-classificatie) zonder verergering van NASH (gedefinieerd als een toename van ≥ 1 punt in opgezette lever of lobulaire ontsteking).

Het eindpunt voor klinische werkzaamheid in week 240 is voorvalvrije overleving (EFS). EFS wordt beoordeeld aan de hand van de tijd tot het eerste klinisch voorval waaronder leverdecompensatie, levertransplantatie, of mortaliteit door alle oorzaken.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Percentage proefpersonen met een verbetering van ≥ 1 stadium in fibrose zonder verergering van NASH in week 240;
- Percentage proefpersonen met een verbetering van ≥ 1 stadium in fibrose in week 48 en week 240;
- Percentage proefpersonen met NASH-resolutie in week 48 en week 240.

De veiligheid van SEL bij proefpersonen met cirrose als gevolg van NASH wordt tijdens het onderzoek beoordeeld door het rapporteren van AE's, klinisch laboratoriumonderzoek, meting van vitale functies en gebruik van gelijktijdige medicatie.

Een externe commissie voor gegevenscontrole (DMC) die bestaat uit drie hepatologen en een PhD statisticus zullen de voortgang van het onderzoek controleren. Zij zullen bijeenkomen nadat 50 proefpersonen het bezoek in week 4 hebben afgelegd en daarna ongeveer elke 6 maanden om het onderzoek op veiligheidsvoorvallen te controleren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

zie protocol pagina 19 "1.1 background"

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is:

- Het beoordelen of selonsertib (SEL, eerder GS 4997 genoemd) kan leiden tot regressie van fibrose en samenhangende complicaties kan verminderen bij proefpersonen met cirrose als gevolg van NASH.

De secundaire doelstelling van dit onderzoek is:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van SEL bij proefpersonen met NASH en cirrose

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek voor het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van SEL bij proefpersonen met gecompenseerde cirrose als gevolg van NASH.

Proefpersonen die voldoen aan de criteria voor toetreding tot het onderzoek worden op willekeurige wijze in een verhouding van 2:2:1 toegewezen aan 1 van 3 behandelingsgroepen -.

De randomisatie wordt gestratificeerd naar aanwezigheid of afwezigheid van

diabetes mellitus (zoals bepaald uit de medische voorgeschiedenis of op basis van laboratoriumwaarden bij de screening indien niet eerder vastgesteld [d.w.z. hemoglobine A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$ of nuchtere plasmaglucose ≥ 126 milligram/deciliter [mg/dl]) en door een score voor Enhanced Liver Fibrosis (ELF*) $\geq 11,27$ of $< 11,27$ bij de screening. Het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend gedurende maximaal 240 weken.

Een belangrijke primaire doelstelling van dit onderzoek is het voorkomen van complicaties die toe te schrijven zijn aan cirrose

Proefpersonen die vóór het afronden van het bezoek in week 240 van de gerandomiseerde fase een klinisch voorval van hepatische aard ervaren, krijgen de gelegenheid om over te stappen naar een open-label (OL) fase van het onderzoek. Voor elk van deze klinisch voorvallen (met uitzondering van mortaliteit door alle oorzaken en levertransplantaat) is bevestiging nodig door een beoordelingscommissie voor leveraandoeningen. Alle gevallen van overlijden worden door deze commissie beoordeeld om te bepalen of het verband hield met de lever.

Zodra het klinisch voorval (met uitzondering van mortaliteit door alle oorzaken en levertransplantaat) door de beoordelingscommissie voor leveraandoeningen is bevestigd, kan de proefpersoon niet langer aan de gerandomiseerde fase deelnemen en krijgt de gelegenheid om SEL 18 mg te ontvangen in de OL-fase gedurende een totale behandelingsduur van 240 weken, inclusief de gerandomiseerde fase. Overstappen naar de OL-fase van het onderzoek moet binnen 60 dagen na bevestiging van het voorval gebeuren. Proefpersonen die met de OL-fase van het onderzoek beginnen, voltooien dezelfde onderzoeksprocedures als tijdens de gerandomiseerde fase van het onderzoek, te beginnen met het bezoek op dag 1 met uitzondering van leverbiopsie, en intensieve PK-deelonderzoek.

Klinische voorvallen van hepatische aard worden enkel tijdens de gerandomiseerde fase van het onderzoek beoordeeld.

Cardiovasculaire voorvallen waaronder cardiovasculaire dood, myocardinfarct, beroerte, ziekenhuisopname voor onstabiele angina, ziekenhuisopname voor hartfalen en coronaire revascularisatie worden beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie voor cardiovasculaire voorvallen.

Proefpersonen die een cardiovasculair voorval ervaren blijven in de gerandomiseerde fase en stappen niet over naar de OL-fase. Cardiovasculaire voorvallen worden beoordeeld tijdens de gerandomiseerde fase en de OL-fase van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Behandelingsgroep A: één SEL 6 mg tablet + één PTM SEL 18 mg tablet eenmaal daags oraal toegediend
- Behandelingsgroep B: één PTM SEL 6 mg tablet + één SEL 18 mg tablet eenmaal daags oraal toegediend
- Behandelingsgroep C: één PTM SEL 6 mg tablet + één PTM SEL 18 mg tablet eenmaal daags oraal toegediend

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende bijwerkingen die bij meer dan 10% van de met SEL behandelde patiënten optraden in een van de 3 fase 2 studies waren:

- Hoofdpijn
- Diarree
- Misselijkheid
- Sinusitis (ontsteking van de sinussen)
- Nasofaryngitis en infectie van de bovenste luchtwegen (verkoudheid)
- Hoesten
- Duizeligheid
- Vermoeidheid (zich moe voelen)

Er zijn afwijkende resultaten van de levertest waargenomen met SEL.

Bij dierproeven is SEL in verband gebracht met embryofetale toxiciteit (misvormingen bij foetussen en spontane abortussen).

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94404
US

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94404
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Proefpersonen moeten voldoen aan alle volgende inclusiecriteria om geschikt te zijn voor deelname aan dit onderzoek.

- 1) Bereid en in staat om geïnformeerde toestemming te geven voorafgaand aan het ondergaan van onderzoeksgelateerde procedures.
- 2) Leverbiopsie in overeenstemming met NASH (gedefinieerd als de aanwezigheid van steatose van ten minste graad 1, een opgezette lever en lobulaire ontsteking volgens de NAS [NAFLD Activity Score]) en cirrose (F4-fibrose) volgens de NASH-CRN-classificatie, naar de mening van de centrale lezer.
 - a) Een historische leverbiopsie binnen 12 maanden van het screeningsbezoek kan worden aanvaard als de screeningsbiopsie als het monster aanvaardbaar wordt geacht door de centrale lezer.
 - b) Als de proefpersoon ongeschikt wordt geacht voor dit onderzoek, kan de leverbiopsie, indien uitgevoerd volgens de specificaties van het protocol en binnen 6 maanden van het screeningsbezoek, worden gebruikt voor het bepalen van de geschiktheid voor onderzoek GS-US-384-1943.
- 3) Proefpersoon heeft de volgende laboratoriumparameters tijdens het screeningsbezoek, zoals bepaald door het centraal laboratorium:
 - a) ALT $\leq 8 \times$ ULN
 - b) CLcr ≥ 30 ml/min, zoals berekend met behulp van de formule van Cockcroft-Gault
 - c) HbA1c $\leq 9,5\%$ (of serum fructosamine $\leq 381 \mu\text{mol}$ als HbA1c niet kan worden afgeleid)
 - d) INR $\leq 1,4$ tenzij omwille van therapeutische antistolling
 - e) Aantal bloedplaatjes $\geq 100.000/\mu\text{l}$
- 4) Body Mass Index (BMI) $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ bij de screening
- 5) Mannen en niet-zwangere, niet lacterende vrouwen van 18 tot en met 70 jaar, op basis van de datum van het screeningsbezoek
- 6) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie de definitie in bijlage 3) moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij de screening en op dag 1
- 7) Mannelijke proefpersonen en vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd die heteroseksueel actief zijn, moeten akkoord gaan met het gebruik van door het protocol gespecificeerde anticonceptiemethode(n) zoals beschreven staat in bijlage 3.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die voldoen aan een of meer van de volgende exclusiecriteria kunnen niet aan dit onderzoek deelnemen.

- 1) Voorgeschiedenis van gedecompenseerde leverziekte, waaronder klinische ascites, HE of varices bloedingen
- 2) CP-score > 7, zoals bepaald bij de screening, tenzij omwille van therapeutische antistolling
- 3) MELD-score > 12, zoals bepaald bij de screening, tenzij omwille van therapeutische antistolling
- 4) Chronische HBV-infectie (HBsAg-positief)
- 5) Chronische HCV-infectie (HCV-Ab- en HCV-RNA-positief). Proefpersonen die minder dan 5 jaar vóór het screeningsbezoek zijn genezen van een HCV-infectie komen niet in aanmerking
- 6) Andere oorzaken van leverziekte waaronder, maar niet beperkt tot, alcoholische leverziekte, hepatitis B, hepatitis C, autoimmuunaandoeningen (bijv., primaire biliaire cholangitis, primaire scleroserende cholangitis en auto-immune hepatitis) geneesmiddelgeïnduceerde hepatotoxiciteit, ziekte van Wilson, ijzerstapeling en alfa-1-antitrypsine deficiëntie, op basis van medische voorgeschiedenis en/of gecentraliseerd onderzoek van leverhistologie
- 7) Voorgeschiedenis van een levertransplantatie
- 8) Huidige of eerdere HCC
- 9) Chirurgie voor gewichtsvermindering in de 2 jaar vóór de screening of gepland voor tijdens het onderzoek (chirurgie voor gewichtsvermindering is niet toegestaan tijdens het onderzoek) en malabsorptieve chirurgie voor gewichtsverlies (bijv. Roux-en-Y of distale gastric bypass) wanneer dan ook vóór de screening
- 10) Gewichtsverlies >10% binnen 6 maanden vóór de screening
- 11) Hiv-infectie (HIV-Ab en HIV-ribonucleïnezuur [HIV-RNA] positief)
- 12) Huidig alcoholgebruik meer dan 630 ml/week voor mannen of 420 ml/week voor vrouwen (er zit 30 ml alcohol in 360 ml bier, in een 120 ml glas wijn, en in 30 ml sterke drank)
- 13) Positieve urinecontrole op amfetaminen, cocaïne en opiaten (bijvoorbeeld heroïne, morfine) bij de screening. Proefpersonen met stabiele onderhoudsbehandelingen met methadon of buprenorfine gedurende ten minste 6 maanden vóór de screening kunnen in het onderzoek worden opgenomen. Proefpersonen met een positieve urinecontrole op drugs als gevolg van voorgeschreven geneesmiddelen die gebaseerd zijn op opiaten zijn geschikt als het voorschrift en de diagnose door de onderzoeker worden gecontroleerd en goedgekeurd
- 14) Onstabiele cardiovasculaire ziekte zoals gedefinieerd door een of meer van de volgende:
 - a) Onstabiele angina, myocardinfarct, coronaire bypassoperatie of coronaire angioplastie binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening
 - b) Transient ischemic attack of een cerebrovasculair accident binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening
 - c) Symptomatische obstructieve hartklepafwijkingen of hypertrofe cardiomyopathie
 - d) Symptomatisch congestief hartfalen
 - e) Ventriculaire tachycardie of een andersoortige aritmie die niet onder controle is of terugkomt, waarvoor een automatische implanteerbare cardioverter-defibrillator (AICD) nodig is. Stabiele atriumfibrillatie die onder controle is, is toegestaan.
- 15) Gebruik van verboden gelijktijdige medicatie zoals beschreven wordt in rubriek 5.4. Proefpersonen die vitamine E gebruiken moeten voorafgaand aan de diagnostische leverbiopsie ten minste 6 maanden een stabiele dosis gebruiken en proefpersonen die antidiabetica gebruiken moeten voorafgaand aan de diagnostische leverbiopsie ten minste 3 maanden een stabiele dosis gebruiken

- 16) Voorgeschiedenis van een maligniteit binnen 5 jaar vóór de screening met de volgende uitzonderingen:
- a) Adequaat behandeld carcinoom in situ van de cervix
 - b) Adequaat behandelde basale of plaveiselcelcarcinoom of andere gelokaliseerde niet-melanome huidkanker
- 17) Niet in staat om op veilig wijze een leverbiopsie te ondergaan
- 18) Deelname aan een ander onderzoek van een geneesmiddel of apparaat binnen 30 dagen of binnen 5 halfwaardetijden van het eerdere experimentele middel (de langste periode geldt hier) vóór de screening
- 19) Gelijktijdige deelname aan een ander therapeutisch klinisch onderzoek
- 20) Bekende overgevoeligheid voor SEL, de metabolieten of de hulpstoffen in de formulering
- 21) Een afwijkende laboratoriumwaarde of aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon in gevaar kan brengen of de beoordeling van de onderzoeksresultaten kan hinderen
- 22) Aanwezigheid van een aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, het vermogen van de proefpersoon om aan het onderzoek deel te nemen in gevaar kan brengen, zoals een voorgeschiedenis van middelenmisbruik of een psychiatrische aandoening waarvoor binnen 2 jaar vóór de screening opname in het ziekenhuis of een bezoek aan de spoedafdeling noodzakelijk was
- 23) Niet beschikbaar voor follow-up beoordeling of zorgen over het naleven van de procedures van het protocol door de proefpersoon

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	16-07-2017
Aantal proefpersonen:	4

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: nap

Generieke naam: Selonsertib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-05-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-09-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-11-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2016-004148-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03053063
CCMO	NL61100.042.17